

# Wpływ jednorazowej przedoperacyjnej dawki kwasu traneksamowego na utratę krwi i ilość transfuzji przy aloplastyce stawu biodrowego

## Effect of Single Preoperative Dose of Tranexamic Acid on Blood Loss and Transfusion in Hip Arthroplasty

Marcin Jaszczyk<sup>1(A,B,D,E,F)</sup>, Dariusz Kozerawski<sup>1(D,E,F,G)</sup>, Łukasz Kołodziej<sup>2(D,E,F)</sup>,  
Arkadiusz Kazimierczak<sup>3(C,D)</sup>, Patryk Sarnecki<sup>1(D,E)</sup>, Łukasz Siczka<sup>2(B,F)</sup>

<sup>1</sup> Oddział V Chirurgii Urazowo Ortopedycznej, Specjalistyczny Szpital im. A. Sokołowskiego, Szczecin Zdunowo, Polska

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Ortopedii, Traumatologii i Onkologii Narządu Ruchu, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska

<sup>3</sup> Klinika Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Angiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska

<sup>1</sup> Department V of Trauma and Orthopaedic Surgery, A. Sokołowski Specialist Hospital, Szczecin Zdunowo, Poland

<sup>2</sup> University and Hospital Department of Orthopaedics, Traumatology, and Oncology of the Musculoskeletal System, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

<sup>3</sup> Department of Vascular Surgery, General Surgery, and Angiology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Celem pracy jest ocena wpływu jednorazowego, przedoperacyjnego, dożylnego podania kwasu traneksamowego u pacjentów poddanych całkowitej, bezcementowej aloplastyce stawu biodrowego na: śród-, po- i okołoperacyjną utratę krwi, ilość pacjentów wymagających transfuzji, ilość powikłań zatorowo-zakrzepowych.

**Materiał i metody.** Do badania zakwalifikowano 124 pacjentów, których losowo podzielono na dwie grupy. W grupie badanej (61 pacjentów), 20 minut przed cięciem skóry, podano dożylnie 15mg/kg m. c. kwasu traneksamowego, natomiast w grupie kontrolnej (63 pacjentów) nie zastosowano tego leku. Przeprowadzono analizę śródoperacyjnej utraty krwi (ilość krwi w ssaku), pooperacyjnej utraty krwi (objętość krwi w drenażu), całkowitej okołoperacyjnej utraty krwi oraz liczby pacjentów wymagających transfuzji i ilości powikłań zatorowo-zakrzepowych w obu grupach.

**Wyniki.** W grupie badanej śródoperacyjna utrata krwi była istotnie mniejsza i wyniosła średnio 216ml, a w grupie kontrolnej 408,5ml ( $p=0,00421$ ). W grupie badanej była również pooperacyjna utrata krwi w pierwszej dobie wynosząca 246,3ml w stosunku do grupy kontrolnej, w której wyniosła 358ml ( $p=0,000097$ ) oraz szacowana utrata okołoperacyjna wynosząca odpowiednio 779ml w grupie badanej i 1315,5ml w grupie kontrolnej ( $p=0,00567$ ). Istotnie mniej pacjentów wymagało transfuzji w grupie badanej (3,27%) niż kontrolnej (22,22%) ( $p=0,00166$ ). Zastosowanie kwasu traneksamowego nie wpłynęło na częstość powikłań zatorowo-zakrzepowych ( $p=0,3075$ ).

**Wnioski.** 1. Zastosowanie kwasu traneksamowego w dawce 15mg/kg m. c. 20 minut przed zabiegiem operacyjnym, poprzez zmienną redukcję śród-, po- i całkowitej okołoperacyjnej utraty krwi, zmniejsza zapotrzebowanie na pooperacyjne transfuzje krwi allogenicznego. 2. W związku z faktem, iż omawiana metoda nie zwiększa liczby powikłań zatorowo-zakrzepowych, jest prosta i tania, należy ją uznać za godną polecenia przy zabiegach całkowitej bezcementowej aloplastyki stawu biodrowego.

**Słowa kluczowe:** kwas traneksamowy, aloplastyka stawu biodrowego, transfuzja krwi, utrata krwi, powikłania zatorowo-zakrzepowe

### SUMMARY

**Background.** The aim of the study was to assess the effect of a single intravenous dose of tranexamic acid administered before surgery in patients undergoing total cementless hip arthroplasty on: intra-, post-, and perioperative blood loss, the number of patients requiring transfusion, the incidence of thromboembolic complications

**Material and methods.** The study enrolled 124 patients, who were randomly divided into two groups. The experimental group (61 patients) received an intravenous dose of 15 mg/kg of tranexamic acid 20 minutes before the skin incision, while the control group (63 patients) did not receive this drug. We analysed intraoperative blood loss (volume of blood in the aspirator), postoperative blood loss (volume of blood drained), total perioperative blood loss, and the number of patients requiring transfusion as well as the number of thromboembolic complications in both groups.

**Results.** In the experimental group, mean intraoperative blood loss was significantly lower at 216 ml compared to 408.5 ml in the control group ( $p=0.00421$ ). Postoperative blood loss on the first postoperative day was also lower in the experimental group (246.3 ml) as compared with the control group (358 ml,  $p=0.000097$ ). Estimated perioperative blood loss in the experimental group was lower as well, reaching 779 ml, vs. 1315.5 ml in the control group ( $p=0.00567$ ). The percentage of patients requiring transfusion in the experimental group (3.27%) was significantly lower than in the control group (22.22%) ( $p=0.00166$ ). The use of tranexamic acid did not influence the number of thromboembolic complications ( $p=0.3075$ ).

**Conclusions.** 1. The administration of 15 mg/kg of tranexamic acid 20 minutes before surgery decreases the need for postoperative transfusion of allogeneic blood due to a significant reduction in intra-, post-, and perioperative blood loss. 2. Seeing that this method does not increase the number of thromboembolic complications and is simple and inexpensive, it should be considered worthy of recommendation in total cementless hip arthroplasty.

**Key words:** tranexamic acid, hip arthroplasty, blood transfusion, blood loss, thromboembolic complications

## WSTĘP

Utrata krwi jest nieodłącznym zjawiskiem związanym z dyscyplinami zabiegowymi [1]. Może prowadzić do niedokrwistości pooperacyjnej będącej istotnym czynnikiem wydłużającym pobyt pacjenta w szpitalu, opóźniającym jego usprawnianie i powodującym konieczność przeprowadzenia transfuzji krwi allogenicznej [2]. Operacje ortopedyczne pochłaniają do 10% wszystkich przetoczonych rocznie jednostek krwi allogenicznej, w tym po całkowitej alopłastyce stawu biodrowego (total hip arthroplasty – THA) przetacza się rocznie 4,6% wszystkich jednostek krwi [3]. Transfuzje krwi allogenicznej nie są dla biorcy obojętne i niosą ze sobą ryzyko powikłań takich jak: zakażenia bakteryjne i wirusowe, reakcje hemolityczne oraz zespół TRALI (transfusion related acute lung injury), immunosupresja związana z transfuzją dodatkowo zwiększająca ryzyko infekcji i nawrotów nowotworów [4,5]. Wprowadzono wiele sposobów postępowania zmniejszających okołoperacyjną utratę krwi oraz konieczność przeprowadzania pooperacyjnych transfuzji krwi allogenicznej, jak: przedoperacyjna donacja autologiczna, ostra hemodilucja normowolemiczna, kontrolowana hipotensja śródoperacyjna, autotransfuzja wynaczynionej krwi, małoinwazyjne dostępy operacyjne, restrykcyjne kryteria przetoczeń, leczenie wspomagające erytropoezę oraz zmniejszające fibrynolizę [1,4-7]. Uraz lub zabieg operacyjny aktywują miejscową fibrynolizę poprzez aktywację kaskady kinin i wzrost miejscowego uwalniania tkankowych aktywatorów plazminogenu t-PA [7]. Kwas traneksamowy (TXA) jest lekiem antyfibrynolitycznym, będącym syntetyczną pochodną aminokwasu lizyny. Działa on przez hamowanie tkankowej fibrynolizy i stabilizację skrzepu poprzez kompetycyjną inhibicję miejsc wiążących lizynę na plazminogenu. Uniemożliwia to prawidłowe wiązanie plazminogenu z fibryną oraz utrudnia jego aktywację i transformację do plazminy [8]. Skuteczność przeciwnowotworowego działania TXA została potwierdzona m.in. w kardiochirurgii [9] czy chirurgii hepatologicznej [10].

Celem badania była ocena wpływu jednorazowej, przedoperacyjnej, dożyłnej dawki 15mg/kg m.c. TXA podanej 20 minut przed cięciem skóry, na śród-, po- i okołoperacyjną utratę krwi oraz ilość transfuzji krwi allogenicznej przy bezcementowej THA.

Wybór jednorazowej dawki 15mg/kg m. c. warunkowany był łatwością wprowadzenia jej do protokołu operacyjnego oraz doniesieniami z literatury odnośnie do jej skuteczności [11-13]. Badania z użyciem niższej przedoperacyjnej dawki niż 15mg/kg m.c., podanej jednorazowo przed zabiegiem lub uzupełnionej kolejnymi dawkami, w większości potwier-

## BACKGROUND

Blood loss is part and parcel of surgery [1]. It may lead to postoperative anaemia, which is an important factor prolonging the duration of hospital stay, delaying the patient's rehabilitation and causing the need for allogeneic blood transfusion [2]. Orthopaedic surgery consumes up to 10% of all allogeneic blood units transfused annually, among which 4.6% are transfusions after total hip arthroplasty (THA) [3]. Allogeneic blood transfusions are not inconsequential for the recipient and are associated with a risk of complications such as bacterial and viral infections, haemolytic reactions, and the TRALI syndrome (transfusion-related acute lung injury). The immunosuppression connected with the transfusion additionally increases the risk of infections and neoplastic relapse [4,5]. Numerous methods of management to decrease perioperative blood loss and the need for post-operative allogeneic transfusions are available, including preoperative autologous donation, acute normovolaemic haemodilution, controlled intraoperative hypotension, autotransfusion of extravasated blood, minimally invasive surgical approaches, restrictive transfusion criteria and therapies to support erythropoiesis and reduce fibrinolysis [1,4-7]. Injury or surgery activates local fibrinolysis through the activation of the kinin cascade and an increase in the local release of tissue plasminogen activators (tPA) [7]. Tranexamic acid (TXA) is an antifibrinolytic that is a synthetic derivative of the amino acid lysine. It acts through the inhibition of tissue fibrinolysis and stabilisation of the thrombus by competitive inhibition of lysine-binding sites on the plasminogen molecule. This makes normal plasminogen-fibrin binding impossible and hinders the activation of plasminogen and its transformation into plasmin [8]. The efficacy of the antihaemorrhagic action of TXA has been confirmed, among others, in cardiac [9] and hepatic [10] surgery.

The aim of the present study was to assess the influence of a single intravenous dose of 15 mg/kg of TXA administered 20 minutes before the skin incision on intra-, post-, and perioperative blood loss and allogeneic blood transfusion in cementless THA.

A single 15 mg/kg dose was selected due to the ease of entering it in the surgical protocol and the literature findings concerning its efficacy [11-13]. The majority of studies investigating the use of preoperative doses below 15 mg/kg administered as a single dose or complemented by additional doses confirm reduction in post- and perioperative blood loss as well as the volume of allogeneic transfusion; however, the effect on intraoperative blood loss has been ambiguous [7,14,15].

dzają wpływ na redukcję po- i okołoperacyjnej utraty krwi oraz ilości transfuzji krwi allogenicznej, natomiast wpływ na utratę śródoperacyjną nie jest jednoznaczny [7,14,15].

## MATERIAŁ I METODY

Do badania włączono wszystkich pacjentów oczekujących na zabieg planowej alopastyki stawu biodrowego, z planowanym terminem leczenia operacyjnego w okresie od 01.01.2013 roku do 01.06.2014 roku. Protokół badania został pozytywnie zaopiniowany przez Komisję Bioetyczną. Pacjentów podzielono, stosując metodę prostej randomizacji z użyciem dwóch nieprzezroczystych kopert, na dwie grupy. W grupie badanej (GB) wprowadzono podawanie przedoperacyjnej dawki TXA, natomiast w grupie kontrolnej (GK) nie prowadzono leczenia TXA. Przy doborze grup nie stosowano jakiegokolwiek selekcji pacjentów ze względu na wiek, płeć, choroby towarzyszące lub typy choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego. Z badania wyłączono pacjentów posiadających bezwzględne przeciwwskazania do dożylnego podania TXA, to jest uczulenie na TXA, zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną w wywiadzie, zakrzepicę tętniczą, dławicę piersiową, przebyty zawał mięśnia sercowego, przebyty udar, fibrynolizę wtórną do koagulopatii ze zużycia, ciężką niewydolność nerek i wątroby oraz drgawki w wywiadzie.

Wszystkim pacjentom odstawiono preparaty zawierające kwas acetylosalicylowy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) minimum 7 dni przed operacją, a pacjentom przyjmującym przewlekłe doustne antykoagulanty, zmodyfikowano ambulatoryjnie terapię przeciwzakrzepową zalecając przyjmowanie heparyn drobnocząsteczkowych (low molecular weight heparyn – LMWH). Przy przyjęciu oznaczono wiek, płeć, masę ciała, wzrost, indeks masy ciała (Body Mass Index – BMI), stężenie hemoglobiny (Hb), hematokryt (Ht) oraz typ choroby zwyrodnieniowej. Kontrolne wartości Hb i Ht oznaczano przed oraz 24 godziny po operacji. U wszystkich pacjentów przeprowadzono pomiar śródoperacyjnej utraty krwi – mierzono ilość krwi zgromadzonej w ssaku, pooperacyjnej utraty krwi – mierzono ilość krwi zgromadzonej w drenażach z rany pooperacyjnej oraz okołoperacyjnej utraty krwi – mierzono spadek średniej utraconej objętości krwi po 24 godzinach od zabiegu, wyliczając według wzoru na utraconą objętość krwi:  $UOK = (m. c. [kg] \times 70 [ml/kg]) \times (Ht \text{ wyjściowy } [\%] - Ht \text{ aktualny } [\%]) / Ht \text{ wyjściowy } [\%]$  oraz spadek średnich wartości Hb i Ht po 24 godzinach od zabiegu [1]. Porównano również ilość przetoczonych jednostek krwi allogenicznej i liczbę pacjentów wymagających transfuzji w GB i GK.

## MATERIAL AND METHODS

The study involved all patients awaiting elective hip arthroplasty scheduled for the period between 1 January 2013 and 1 June 2014. The study protocol was approved by the Bioethics Committee. The patients were divided into two groups with a simple randomisation method using two opaque envelopes. The experimental group (GB) received a preoperative dose of TXA, while the control group (GK) did not undergo TXA treatment. The patients were divided into groups regardless of their age, gender, concomitant diseases, or the type of hip arthritis. The exclusion criteria were absolute contraindications to intravenous TXA administration, i.e. allergy to TXA, deep vein thrombosis, a history of pulmonary embolism, arterial thrombosis, angina, a history of myocardial infarction or stroke, fibrinolysis secondary to consumption coagulopathy, severe kidney and liver failure, and a history of seizures.

All the patients discontinued any medication containing acetylsalicylic acid and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at least 7 days before surgery. The chronic antithrombotic therapy of the participants taking oral anticoagulants was modified on an outpatient basis and the patients were instructed to take low-molecular-weight heparin (LMWH). The age, gender, body weight, height, Body Mass Index (BMI), haemoglobin (Hb) and haematocrit (Ht) levels, and the type of hip arthritis of the patients were determined on admission. The determination of Hb and Ht levels were repeated before and 24 hours after surgery. We measured intraoperative blood loss (volume of blood in the aspirator), post-operative blood loss (volume of blood in the surgical wound drainage), and perioperative blood loss (decrease in mean blood loss at 24 hours after surgery, using the following formula for calculating the blood volume lost (UOK):  $UOK = (\text{body weight} [kg] \times 70 [ml/kg]) \times (\text{baseline Ht} [\%] - \text{current Ht} [\%]) / \text{baseline Ht} [\%]$ , and decrease in average Hb and Ht levels at 24 hours after surgery) in all patients [1]. We also compared the number of allogeneic blood units transfused and the number of patients requiring transfusion in the experimental and control group.

All patients received 40 mg of enoxaparin (Clexane) via a subcutaneous injection 12 hours before surgery as prophylaxis of venous thromboembolism. That was continued for up to 35 days after surgery [16,17]. The patients from the experimental group

Wszyscy pacjenci otrzymali 12 godzin przed operacją, jako profilaktykę żylną choroby zakrzepowo-zatorowej, 40mg enoksyparyny (Clexane) w iniekcji podskórnej. Profilaktykę kontynuowano do 35 dni po zabiegu operacyjnym [16,17]. Pacjenci z GB otrzymali 20 minut przed rozpoczęciem operacji jednorazową, dożylną dawkę 15mg/kg m. c. TXA (Exacyl) w 100 ml 0.9% NaCl. Wszystkie operacje wykonywane były w znieczuleniu podpajęczynówkowym z użyciem 0,5% Bupiwacainum (Marcain Spinal Heavy). U wszystkich pacjentów zastosowano jednolitą technikę operacyjną z dostępu bocznego według Hardinga i jeden typ implantu bezcementowego [18]. Po zakończeniu operacji dokonywano pomiaru ilości utraconej do ssaka krwi oraz zapisywano długość zabiegu operacyjnego. W obu grupach zastosowano pooperacyjny niskociśnieniowy drenaż Redona, który usuwano w drugiej dobie po zabiegu. Pacjenci z obu grup podlegali jednakowym kryteriom przetoczenia krwi allogenicznego. U wszystkich pacjentów z klinicznym podejrzeniem zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych wykonano badanie ultrasonograficzne, w przypadku podejrzenia zatorowości płucnej – angiogramografię komputerową klatki piersiowej.

Analizę statystyczną prowadzono za pomocą programu Statistica pl. Normalność rozkładu badano testem Shapiro-Wilka. Zmienne mierzalne o rozkładzie nienormalnym (dni pobytu, czas zabiegu) porównywano testem U-Mann'a Whitney'a. Zmienne o rozkładzie normalnym porównano testami t. Zmienne zależne analizowano testem kolejności par Wilcoxa. Zmienne policzalne porównywano testem Fishera lub Yatesa, zależnie od liczebności oczekiwanej grup. Za istotne statystycznie uznawano różnice  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

Ze 164 wstępnie zakwalifikowanych pacjentów, z powodu przeciwwskazań zdyskwalifikowano 40. Pozostałych 124 pacjentów podzielono losowo na 61 w grupie badanej i 63 w grupie kontrolnej. Grupy nie różniły się pod względem cech demograficznych i klinicznych. Przedoperacyjną charakterystykę oraz zestawienie parametrów klinicznych oznaczonych przy przyjęciu przedstawia Tabela 1.

Wartości Hb i Ht oznaczone przed zabiegiem i 24 godziny po zabiegu oraz średnie spadki Hb i Ht przedstawia Tabela 2. Średni pooperacyjny spadek Hb i Ht po 24h od zabiegu był mniejszy w GB niż w GK odpowiednio o 1,27g% ( $p < 0,00001$ ) i 3,95% ( $p < 0,00001$ ).

W Tabeli 3 przedstawiono objętość krwi zgromadzonej śródoperacyjnie w ssaku, w zbiornikach drenaży pooperacyjnych, utraconą objętość krwi (wylizowaną według wzoru) oraz liczbę pacjentów podda-

received a single intravenous dose of 15 mg/kg of TXA (Exacyl) in 100 ml of 0.9% NaCl 20 minutes before surgery. All procedures were performed under spinal epidural anaesthesia with 0.5% bupivacaine (Marcaine Spinal Heavy). The same surgical technique from the lateral Hardinge approach and the same type of a cementless implant were used in all patients [18]. After completing the surgery, we measured the volume of blood in the aspirator and recorded the duration of the surgery. Low-pressure postoperative Redon drainage was used in both groups and was removed on the second day after surgery. The same criteria for allogeneic blood transfusion were used in patients from both groups. All patients with a clinical suspicion of lower limb deep vein thrombosis underwent an ultrasound examination and those with a suspicion of pulmonary embolism had chest CT angiography.

Statistical analysis was conducted with Statistica PL software. The normality of distribution was assessed by the Shapiro-Wilk test. Measurable variables with a non-normal distribution (days of stay, duration of surgery) were compared by means of the Mann-Whitney U test. Variables with a normal distribution were compared with T-tests. Dependent variables were analysed with the Wilcoxon signed-rank test. Countable variables were compared with the Fisher or Yates test, depending on the expected number of patients in the groups. The significance level was set at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Of the 164 patients initially qualified for the study, 40 were disqualified due to contraindications. The other 124 patients were randomly divided between the experimental group (61 patients) and the control group (63 patients). The groups did not differ in terms of demographic and clinical characteristics. The preoperative characteristics and clinical parameters determined on admission are presented in Table 1.

Hb and Ht levels determined before and 24 hours after surgery as well as mean decreases in the Hb and Ht levels are presented in Table 2. The mean postoperative decrease in Hb and Ht levels 24 hours after surgery was lower in the experimental group than in the control group by 1.27 g% ( $p < 0.00001$ ) and 3.95% ( $p < 0.00001$ ), respectively.

Table 3 presents the volume of blood recovered from the aspirator (intraoperative), the postoperative

Tab. 1. Przedoperacyjna charakterystyka leczonych pacjentów, typ zwyrodnienia stawu oraz ocena stopnia ryzyka okołoperacyjnego w skali ASA (American Society of Anaesthesiology)

Tab. 1. Preoperative characteristics of the patients, type of osteoarthritis, and ASA (American Society of Anaesthesiology) score for assessment of perioperative risk.

	GK n= 63	GB n = 61	p
Wiek w latach: średni/(zakres) Age in years: mean/(range)	65.4 /(37-83)	66.15/ (45-83)	0.596
Płeć/Gender (%): Mężczyzna/Male Kobieta/Female	31(49.2%) 32 (50.8%)	31(50.8%) 30(49.2%)	0.857
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: średnie (zakres) / mean (range)	29.75	29.49	0.694
Mężczyźni/Men	29.60 (23.4-39.8)	30.01 (23.1-43.2)	0.794
Kobiety/Women	29.90 (22.0-50.8)	28.96 (22.0-39.6)	0.464
Typy choroby zwyrodnieniowej biodra/ Type of hip osteoarthritis:			
idiopatyczna/idiopathic	55 (87%)	53 (87%)	0.944
dysplastyczna/dysplastic	2 (3%)	3 (5%)	0.621
pourazowa/post-traumatic	0 (0%)	3 (5%)	0.231
jałowa martwica/avascular necrosis	6 (10%)	2 (3%)	0.157
ASA (%)			
I	15 (23.8%)	13 (21.3%)	0.946
II	39 (61.9%)	39 (63.9%)	0.975
III	9 (14.3%)	9(14.8%)	0.992

Tab. 2. Zestawienie badanych parametrów morfotycznych krwi obwodowej w GK i GB

Tab. 2. Haematological indices of peripheral blood in control group (GK) and experimental group (GB)

	GK	GB	p
Hg [g%] przed operacją / (zakres) Hg [g%] before surgery / (range)	14.29/ (10.6-17.3)	14.12 / (11.5-16.5)	0.515
Hg [g%] po operacji / (zakres) Hg [g%] after surgery / (range)	11.12 / (7.1-14.6)	12.22 / (7.8-15.0)	0.000395
Ht [%] przed operacją / (zakres) Ht [%] before surgery / (range)	41.92 / (31-49)	41.55 / (33-49)	0.629
Ht [%] po operacji / (zakres) Ht [%] after surgery / (range)	32.38 / (19-42)	35.94 / (24-44)	0.000135
Średni spadek hemoglobiny po operacji / (zakres) Mean decrease in haemoglobin after surgery / (range)	3.173 / (0.4-7)	1.8967 / (0.2-4.6)	< 0.00001
Średni spadek hematokrytu pooperacji / (zakres) Mean decrease in haematocrit after surgery / (range)	9.55 / (1-27)	5.6 / (0-14)	< 0.00001

nych transfuzji. Dane te obrazują mniejszą śród-, po-, i okołoperacyjną utratę krwi oraz rzadszą konieczność transfuzji krwi allogeniczej w GB w porównaniu z GK. Odnotowano mniejszą średnią wartość śródoperacyjnej utraty krwi w GB w stosunku do GK o 192,42ml (52,89%) (p=0,00421). Istotnie niższe były wartości pooperacyjnej utraty krwi, wyrażone mniejszą średnią ilością krwi w drenach w pierwszej dobie pooperacyjnej o 111,62 ml (p=0,000097), zmniejszenie ilości drenowanej krwi w drugiej dobie było nieistotne statystycznie (p>0,05). Średnia utra-

drainage containers, the volume of blood lost (calculated according to the formula), and the number of patients who underwent transfusion. The data shows a lower intra-, post-, and perioperative blood loss and a lower number of allogeneic blood transfusions required in the experimental group as compared with the control group. Mean intraoperative blood loss in the experimental group was lower than that in the control group by 192.42 ml (52.89%) (p=0.00421). Post-operative blood loss was significantly lower as the mean volume of blood in the drainage on the first postope-

Tab. 3. Średnia okołoperacyjna utrata krwi i ilość transfuzji w GB i GK

Tab. 3. Mean perioperative blood loss and number of transfusions in experimental group (GB) and control group (GK)

	GK n=61	GB n=63	p
Utrata śródoperacyjna [ml] Intraoperative loss [ml]	434.61	383.33	0.00421
Dren I doba / Dren II doba [ml] Drainage day 1 / Drainage day 2 [ml]	357.91 / 97.85	246.29 / 97.76	0.000097/0.974
Utracona objętość krwi (UOK) [ml] Blood volume lost (UOK) [ml]	1315.52	778.97	0.00567
Pacjenci wymagający transfuzji [%] Patients requiring transfusion [%]	14 (22.22%)	2 (3.27%)	0.00166

cona objętość krwi (UOK) w ciągu 24 godzin była istotnie mniejsza w GB w porównaniu z GK o 536,55 ml ( $p=0,00567$ ). Zaobserwowano istotnie niższą liczbę pacjentów wymagających transfuzji krwi allogenicznej w grupie z podaniem TXA, niż bez podania TXA, 3,27% i 22,22% ( $p=0,00166$ ).

W GB wystąpił jeden przypadek zakrzepicy żył głębokich podudzia kończyny operowanej potwierdzony badaniem ultrasonograficznym. Po zwiększeniu dawek LMWH do leczniczych i zastosowaniu kompresoterapii, stwierdzono ultrasonograficznie regresję zmian zakrzepowych. W GK nie zaobserwowano powikłań. Prawdopodobieństwo wzrostu powikłań zakrzepowych związanych ze stosowaniem TXA jest nieistotne statystycznie ( $p=0,3075$ ). Liczba powikłań infekcyjnych wynosiła w GK (1 pacjent) i w GB (2 pacjentów), i nie różniła się statystycznie ( $p=0,5399$ ). Wprowadzenie leczenia TXA nie miało wpływu na średni czas trwania operacji, gdyż w GB wynosił on 68,61min, a w GK 67,92min ( $p=0,845$ ).

rative day was lower by 111.62 ml ( $p=0.000097$ ); the decreased volume of blood in the drainage on the second day after surgery was statistically non-significant ( $p>0.05$ ). The mean volume of blood lost (UOK) during 24 hours was significantly lower in the experimental group as compared with the control group (by 536.55 ml,  $p=0.00567$ ). We found a significantly lower number of patients requiring allogeneic blood transfusion in the group exposed to TXA as compared with the group who did not receive TXA (3.27% and 22.22%, respectively;  $p=0.00166$ ).

In the experimental group, one patient developed deep vein thrombosis of the lower leg on the operated side, confirmed with an ultrasound. After increasing LMWH dosage to therapeutic levels and the introduction of compression therapy, an ultrasound examination confirmed regression of the thrombotic changes. No complications were observed in the control group. The probability of an increase in thrombotic complications associated with the use of TXA was statistically non-significant ( $p=0.3075$ ). The incidence of infectious complications in the control group (1 patient) and the experimental group (2 patients) was not statistically different ( $p=0.5399$ ). TXA treatment did not have an effect on the mean duration of surgery: it was 68.61 minutes in the experimental group and 67.92 minutes in the control group ( $p=0.845$ ).

## DYSKUSJA

Uzyskane wyniki wskazują na istotnie niższe śród-, po- i okołoperacyjne utraty krwi po zastosowaniu TXA. Również mniejsza była liczba pacjentów wymagających transfuzji. Uzyskane dane są zgodne z wynikami uzyskanymi przez innych autorów prowadzących badania nad tą samą dawką i drogą podania TXA w THA [11,13]. Malhotra i wsp., podając 15 mg/kg m. c. TXA i. v. 15 min przed cięciem skóry,

## DISCUSSION

Our results indicate significantly lower intra-, post, and perioperative blood losses after TXA administration. Moreover, the number of patients requiring transfusion was also lower. The results are consistent with the findings of other authors studying the use of the same dose and route of administration of TXA in THA [11,13]. Malhotra et al. administered a dose of 15 mg/kg of TXA intravenously 15 minutes before

uzyskali niższe utraty śródoperacyjne krwi średnio o 205 ml ( $p < 0,05$ ), pooperacyjne o 280 ml ( $p < 0,05$ ). Pooperacyjny średni spadek Hb był mniejszy o 1,3g% ( $p < 0,05$ ), a ilość pacjentów wymagających transfuzji spadła z 18/25 do 6/25 [11]. Claeys i wsp. stosując przed operacją identyczną dawkę TXA, nie potwierdzili statystycznie istotnej niższej średniej śródoperacyjnej utraty krwi – 107 ml czyli 18% ( $p = 0,093$ ), jednak uzyskali istotnie niższe utraty pooperacyjne o 172 ml ( $p = 0,013$ ) i okołoperacyjne o 237 ml ( $p = 0,013$ ). Pooperacyjny średni spadek Hb był mniejszy o 0,9g%, a liczba pacjentów wymagających transfuzji była niższa, 6/20 w porównaniu do 1/20 [12].

Wyniki badań z zastosowaniem mniejszej przedoperacyjnej, dożyłnej dawki TXA, tj. 10mg/kg lub 1g niezależnie od masy ciała, bez kolejnej dawki TXA lub uzupełnionej kolejnymi dawkami, potwierdzają skuteczność leczenia TXA w redukcji utraty okołoperacyjnej i pooperacyjnej krwi oraz ilości pacjentów wymagających przetoczeń [7,14,15]. Dane dotyczące redukcji utraty śródoperacyjnej w przytoczonych badaniach nie są jednoznaczne. Wyniki zbliżone do uzyskanych w obecnym badaniu podają także Rajesparan i wsp. Stosując 1g i. v. TXA przy indukcji znieczulenia w THA, uzyskali niższe całkowite utraty krwi o 18,5% ( $p = 0,03$ ) oraz mniejsze ilości transfuzji na pacjenta ( $p = 0,04$ ), bez wpływu na utratę śródoperacyjną krwi ( $p = 0,7$ ) w porównaniu z grupą kontrolną bez TXA [7]. Imai i wsp. stosując tę samą dawkę TXA przed operacją, uzyskali mniejsze zarówno śród-, po- i okołoperacyjne utraty krwi w porównaniu z grupą placebo ( $p < 0,01$ ). Żaden z leczonych pacjent nie wymagał transfuzji. Badacze porównali też skuteczność dawki wyłącznie 1g TXA na 10 minut przed THA ze schematem: 1g TXA 10 minut przed zabiegiem i 1g THA 6 godzin po pierwszej dawce, wykazując przewagę w redukcji ilości całkowitej utraty krwi na korzyść zastosowanego schematu, bez istotnej różnicy w utracie śródoperacyjnej. Autorzy wykazali również większą skuteczność działania dawki TXA na 10 minut przed operacją nad stosowaniem TXA 10 minut przed końcem zabiegu, we wszystkich badanych parametrach [14].

Claes i wsp. w swoim badaniu podważyli skuteczność podawania kolejnych dawek lub ciągłego wlewu TXA na dalszą redukcję utraty krwi. Podkreślili natomiast skuteczność jednorazowej dawki przedoperacyjnej, brak skuteczności jednorazowej dawki pooperacyjnej oraz największy wpływ działania TXA na hamowanie kaskady fibrynolizy i rozpadu skrzepu przed rozpoczęciem jego formowania oraz obecność procesu fizjologicznego załamania fibrynolizy rozpoczynającego się na kilka godzin po zabiegu na skutek uwalniania TPA-I [12]. Większą skutecz-

the incision and found lower average intraoperative (by 205 ml,  $p < 0,05$ ) and post-operative (by 280 ml,  $p < 0,05$ ) blood losses. The mean post-operative decrease in Hb levels was lower by 1.3g% ( $p < 0,05$ ) and the number of patients requiring transfusion decreased from 18/25 to 6/25 [11]. Claeys et al., who used the same TXA dose before surgery, did not confirm a significantly lower mean intraoperative blood loss (107 ml, 18%,  $p = 0,093$ ); however, they achieved significantly lower post-operative (by 172 ml,  $p = 0,013$ ) and perioperative (by 237 ml,  $p = 0,013$ ) blood losses. The mean post-operative decrease in Hb levels was lower by 0.9g% and the number of patients requiring transfusion was lower (6/20 vs. 1/20) [12].

The results of studies investigating lower intravenous TXA doses, i.e. 10 mg/kg or 1 g regardless of body weight, administered before surgery as a single dose or followed by additional doses, confirm the efficacy of TXA treatment in reducing perioperative and post-operative blood loss and the number of patients requiring transfusion [7,14,15]. The data concerning the reduction in perioperative blood loss in the studies cited is ambiguous. Results similar to ours are presented by Rajesparan et al. Using 1 g of TXA intravenously at the induction of anaesthesia in THA, they achieved lower total blood loss (by 18.5%,  $p = 0,03$ ) and a lower number of transfusions per patient ( $p = 0,04$ ) with no effect on intraoperative blood loss ( $p = 0,7$ ), as compared with the control group, where TXA was not administered [7]. Imai et al. used the same TXA dose before surgery and achieved lower inter-, post-, and perioperative blood losses as compared with the placebo group ( $p < 0,01$ ). None of the patients required transfusion. The authors also compared the efficacy of a single dose of 1 g of TXA administered 10 minutes before THA with a regimen involving 1 g of TXA 10 minutes before surgery and 1 g of TXA 6 hours after the first dose, achieving superior results with that regimen with respect to total blood loss reduction; there was no significant difference in intraoperative blood loss. Moreover, the authors showed that a dose of TXA administered 10 minutes before surgery was more effective with respect to all the parameters studied than TXA used 10 minutes before the end of the surgery [14].

In their study, Claeys et al. challenged the efficacy of the administration of additional doses or a continuous TXA infusion in further blood loss reduction. However, they stressed the efficacy of a single preoperative dose, the lack of efficacy of a single post-operative dose, and the largest effect of TXA on the inhibition of the fibrinolysis cascade and the disintegration of a thrombus before it starts forming as well as confirming the presence of a process of phy-

ność działania wyższych dożylnych dawek TXA na śród-, po- i okołopooperacyjną utratę krwi można tłumaczyć opisywanym w literaturze dłuższym utrzymywaniem się stężenia terapeutycznego TXA w surowicy po podaniu dożylnym 20mg/kg (do 8h), niż po podaniu 1g (do4h) lub 10mg/kg (do 3h) oraz prawdopodobną dodatkową niekompetencyjną inhibicją plazminy przez cząsteczki TXA przy jego wyższym stężeniu tkankowym [2,7,8]. Potwierdza to konieczność dobrania odpowiedniej, maksymalnie skutecznej, podanej w odpowiednim momencie i jednocześnie bezpiecznej przedoperacyjnej dawki TXA, celem uzyskania najlepszego działania przeciwkrwotocznego.

Ważną zaletą TXA jest brak wzrostu powikłań zatorowo-zakrzepowych i bezpieczeństwo związane z jego stosowaniem, co potwierdzają liczne publikacje [19-23].

## WNIOSKI

1. Zastosowanie kwasu traneksamowego w dawce 15 mg/kg m.c. 20 minut przed zabiegiem operacyjnym, poprzez znamiennej redukcję śród-, po- i całkowitej okołopooperacyjnej utraty krwi, zmniejsza zapotrzebowanie na pooperacyjne transfuzje krwi allogenicznej.
2. W związku z faktem, iż omawiana metoda nie zwiększa liczby powikłań zatorowo-zakrzepowych, jest prosta i tania, należy ją uznać za godną polecenia przy zabiegach całkowitej bezcementowej alopłastyki stawu biodrowego.

## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Paluszkiwicz P. Przetaczanie krwi i jej składników w chirurgii i traumatologii. W: Korsak J, Łętowska M, editors. Transfuzjologia kliniczna. Łódź: Medica Press; 2009. p.139-149.
2. Bagnby DT, Hur J. Effect of Intra-articular Injection of Tranexamic Acid on Postoperative Hemoglobin in Total Hip Arthroplasty. Orthopedics 2014; 37(6): 557-62.
3. Joy PJ, Bennet SJ. The appropriateness of blood transfusion following primary total hip replacement. Ann R Coll Surg Engl 2012; 94(3): 201-3.
4. Dobosz B, Dutka J, Dutka Ł, Maleta P. Znaczenie kliniczne i ekonomiczne retransfuzji krwi w alopłastykach stawu biodrowego i kolanowego. Ortop Traumatol Rehabil 2012; 5(6): 421-8.
5. Lemaire R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery. J Bone Joint Surg Br 2008; 90(9): 1128-36.
6. Cardone D, Klein AA. Perioperative blood conservation. Eur J Anaesthesiol 2009; 26(9): 722-9.
7. Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M, Field RE. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. J Bone Joint Surg Br 2009; 91(6): 776-83.
8. Mahdy AM, Webster NR. Perioperative systemic haemostatic agents. Br J Anaesth 2004; 93: 842-58.
9. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Brodsky I, Parnet JL. Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. Circulation 1991; 84(5): 2063-70.
10. Ickx BE, Van Der Linden PJ, Melot C, et al. Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and red blood cell transfusion requirements during the late stages of liver transplantation. Transfusion 2006; 46(4): 595-605.
11. Malhotra R, Kumar V, Garg B. The use of tranexamic acid to reduce blood loss in primary cementless total hip arthroplasty. Eur J Orthop Surg Traumatol 2010; 21: 101-4.
12. Claeys MA, Vermeersch N, Haentjens P. Reduction of blood loss with tranexamic acid in primary total hip replacement surgery. Acta Chir Belg 2007; 107: 397-401.

siological fibrinolytic shutdown that commences several hours after surgery as a result of t-PAI release [12]. The increased efficacy of higher intravenous TXA doses in preventing intra-, post-, and perioperative blood loss is attributable to the fact that after intravenous administration of 20 mg/kg of TXA, serum TXA remains within the therapeutic levels longer (up to 8 h) than after a dose of 1 g or 10 mg/kg (up to 4 h or 3 h, respectively), as described in the literature, and to possible additional non-competitive plasmin inhibition by TXA molecules in the presence of higher TXA tissue levels [2,7,8]. This furnishes additional evidence that achieve the best antihaemorrhagic effect of TXA relies on selecting an appropriate, maximally effective and safe preoperative dose of TXA that is administered at the right time. An important advantage of TXA consists in the fact that it is safe and not associated with increased incidence of thromboembolic complications, as confirmed by numerous reports [19-23].

## CONCLUSIONS

1. The administration of 15mg/kg of tranexamic acid 20 minutes before surgery decreases the need for postoperative transfusion of allogeneic blood due to a significant reduction in intra-, post-, and perioperative blood loss.
2. Seeing that this method does not increase the number of thromboembolic complications and is simple and inexpensive, it should be considered worthy of recommendation in total cementless hip arthroplasty.



13. Kazemi SM, Mosaffa F, Eajazi A, et al. The effect of tranexamic acid on reducing blood loss in cementless total hip arthroplasty under epidural anesthesia. *Orthopedics* 2010; 33(1): 17.
14. Imai N, Dohmae Y, Suda K, Miyasaka D, Ito T, Endo N. Tranexamic Acid for reduction of blood loss during total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2012; 27(10): 1838-43.
15. Singh J, Ballal MS, Mitchell P, Denn PG. Effects of tranexamic acid on blood loss during total hip arthroplasty. *J Orthop Surg* 2010; 18(3): 282-6.
16. Chahal GS, Saithna A, Brewster M, et al. A Comparison of Complications Requiring Return to Theatre in Hip and Knee Arthroplasty Patients Taking Enoxaparin versus Rivaroxaban for Thromboprophylaxis. *Ortop Traumatol Rehabil* 2013; 2(6): 125-9.
17. Chmielewski D, Górecki A, Kusz D, Małdyk P, Marczyński W, Tomkowski W. Zasady profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu. *Ortop Traumatol Rehabil* 2014; 2(6): 227-39.
18. Drobniewski M, Borowski A, Synder M, Sibiński M. Wyniki całkowitej beczementowej alopastyki stawu biodrowego z zastosowaniem trzpienia Corail. *Ortop Traumatol Rehabil* 2013; 1(6): 61-8.
19. Oremus K, Sostarić S, Trkulja V, Haspl M. Influence of tranexamic acid on postoperative autologous blood retransfusion in primary total hip and knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Transfusion* 2014; 54(1): 31-41.
20. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93(1): 39-46.
21. Gandhi R, Evans HM, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Notes* 2013; 6: 184.
22. Zhou XD, Tao LJ, Li J, Wu LD. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013; 133(7): 1017-27.
23. Gillette BP, DeSimone LT, Trousdale RT, Pagnano MW, Sierra RJ. Low Risk of Thromboembolic Complications With Tranexamic Acid After Primary Total Hip and Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471(1): 150-4.

---

**Liczba słów/Word count:** 5327

**Tabele/Tables:** 3

**Ryciny/Figures:** 0

**Piśmiennictwo/References:** 23

*Adres do korespondencji / Address for correspondence*

Marcin Jaszczyk

os. Zachód B14/h/32, 73-110 Stargard Szczeciński  
tel: 508200267, e-mail: cestoda@poczta.onet.pl

Otrzymano / Received 10.12.2014 r.  
Zaakceptowano / Accepted 12.03.2015 r.